

## PRODUCTION OF CARBOSTYRYL DERIVATIVE

**Publication number:** JP3145468  
**Publication date:** 1991-06-20  
**Inventor:** OTSUBO KENJI; MORITA SEIJI; UCHIDA MINORU; SHIMIZU TAKEFUMI  
**Applicant:** OTSUKA PHARMA CO LTD  
**Classification:**  
- international: C07D215/22; C07B53/00; C07B57/00; C07D215/00; C07B53/00; C07B57/00; (IPC-1-7): C07B53/00; C07B57/00; C07D215/22  
- european:  
**Application number:** JP19890281397 19891028  
**Priority number(s):** JP19890281397 19891028

Report a data error here

### Abstract of JP3145468

**PURPOSE:** To obtain the title compound useful as an intermediate for excellent antilucer agents and gastritis therapeutic agents by either hydrolysis of an optically active carbostyryl ester or by putting carbostyryl derivatives to optical resolution. **CONSTITUTION:** An optically active carbostyryl derivative of formula I ( $X<1>$  is halogen; R is lower alkyl) is hydrolyzed into the objective optically active carbostyryl derivative of formula II or its salt [e.g. S-(-)-2-amino-3-(2-quinolon-4-yl)propionic acid]. Alternatively, carbostyryl derivatives of formula III (dotted line represents single or double bond) are put to optical resolution into the objective optically active carbostyryl derivative of formula IV or its salt [e.g. S-(-)-methyl-2-amino-3-(2-quinolon-4-yl)propanate mandelate].

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - Worldwide

## ⑫ 公開特許公報(A)

平3-145468

⑪ Int. Cl.<sup>5</sup>  
 C 07 D 215/22  
 // C 07 B 53/00  
 57/00

識別記号 庁内整理番号  
 3 6 5 G 7019-4C  
 7457-4H  
 7457-4H

⑬ 公開 平成3年(1991)6月20日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全8頁)

⑭ 発明の名称 カルボステリル誘導体の製造法

⑮ 特 願 平1-281397

⑯ 出 願 平1(1989)10月28日

⑰ 発 明 者	大 坪	健 児	徳島県徳島市北田宮3丁目5番44-203号
⑰ 発 明 者	森 田	清 司	徳島県徳島市北田宮2丁目7番39-210号
⑰ 発 明 者	内 多	稔	徳島県小松島市大林町字本村11
⑰ 発 明 者	清 水	剛 文	徳島県徳島市南矢三町3丁目6-4
⑱ 出 願 人	大塚製薬株式会社		東京都千代田区神田司町2丁目9番地
⑲ 代 理 人	弁理士 青 山 葆		外1名

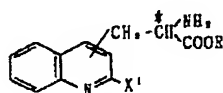
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

カルボステリル誘導体の製造法

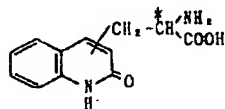
## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式



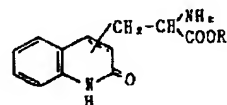
[式中、X<sup>1</sup>はハロゲン原子、Rは低級アルキル基を示す]

で表わされる光学活性カルボステリル誘導体を加水分解することを特徴とする、一般式



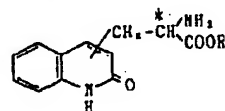
で表わされる光学活性カルボステリル誘導体またはその塩の製造法。

## (2) 一般式



[式中、Rは低級アルキル基を示し、カルボステリル骨格の3位と4位間の結合は1重結合または2重結合である]

で表わされるカルボステリル誘導体を光学分割して、光学活性な一般式



[式中、Rおよびカルボステリル骨格の3位と4位間の結合は前記と同じ]

で表わされるカルボステリル誘導体またはその塩を得ることを特徴とするカルボステリル誘導体の光学分割法。

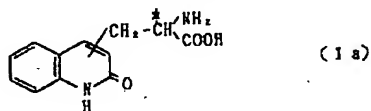
## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

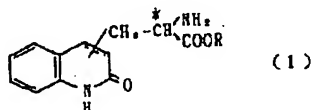
本発明は、優れた抗潰瘍剤、胃炎治療剤として、

有用な光学活性カルボスチリル誘導体の合成中間体として有用なカルボスチリル誘導体の製造法および光学分割法に関する。

さらに詳しくは、本発明は、一般式



で表わされる光学活性カルボスチリル誘導体またはその塩の製造法、および一般式



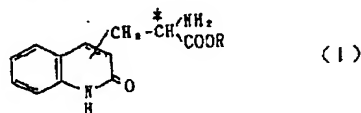
[式中、R は低級アルキル基を示し、カルボスチリル骨格の 3 位と 4 位間の結合は 1 重結合または 2 重結合である]

で表わされる光学活性カルボスチリル誘導体またはその塩を得るカルボスチリル誘導体の光学分割法に関する。

#### 発明の構成および効果

位間の結合は前記と同じ]

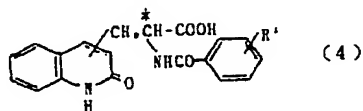
で表わされるカルボスチリル誘導体を光学分割して、光学活性な一般式



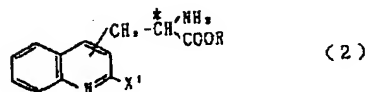
[式中、R およびカルボスチリル骨格の 3 位と 4 位間の結合は前記と同じ]

で表わされるカルボスチリル誘導体またはその塩を得ることを特徴とするカルボスチリル誘導体の光学分割法を提供するものである。

本発明の化合物(1)および(1a)は、優れた抗潰瘍剤、胃炎治療剤として有用な光学活性な下記一般式(4)で表わされるカルボスチリル誘導体を合成するための中間体として有用である。

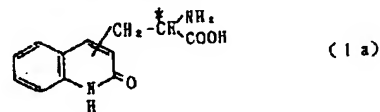


本発明は、一般式



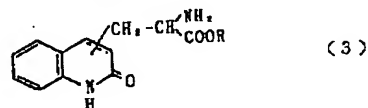
[式中、X' はハロゲン原子を示し、R は前記と同じ]

で表わされる光学活性カルボスチリル誘導体を加水分解することを中心とする、一般式



で表わされる光学活性カルボスチリル誘導体またはその塩の製造法を提供するものである。

本発明は、また、一般式



[式中、R およびカルボスチリル骨格の 3 位と 4

[式中、R' はハロゲン原子を示し、カルボスチリル骨格の 3 位と 4 位間の結合は 1 重結合または 2 重結合を示す]

本明細書において、R および R' で示される各基は、より具体的には、それぞれ次の通りである。ハロゲン原子としては、弗素、塩素、臭素および碘素原子が挙げられる。

低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数 1 ~ 6 個の直鎖または分枝鎖状アルキル基を含む。

本発明の方法における化合物(2)を加水分解して、化合物(1a)に導く反応は、適当な溶媒中、例えば塩酸、臭化水素酸などのハロゲン化水素酸類、硫酸、リン酸などの無機酸類、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどの無機アルカリ化合物、あるいは酢酸、蟻酸などの有機酸の存在下に、50 ~ 150℃、好ましくは、70 ~ 120℃にて、0.5 ~ 24 時

間程度加熱することにより達成される。ここで使用される溶媒としては、反応に影響を与えないものをいずれも使用でき、例えば水、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、蟻酸、酢酸などの脂肪酸、これらの混合溶媒などを挙げることができる。

本発明の一般式(3)で表わされる化合物の光学分割は、例えば適当な溶媒中、該化合物に光学活性化合物を反応させて一般式(3)の化合物の塩を形成させ、これを分別結晶後、得られた光学活性な一般式(1)の化合物の塩を他の塩に置換することにより行なわれる。

塩形成反応で使用される光学活性化合物は、一般式(3)の化合物と塩を形成し得る化合物である限り公知のものを広く使用でき、例えば(+)および(-)の酒石酸、(-)のリンゴ酸、(+)および(-)のマンデル酸、DおよびLのカンファール、10-スルホン酸などの光学活性な酸を例示できる。これらの中でも(+)および(-)のマンデル酸が特に好ましい。塩形成反応で使用される溶媒としては、通常の光学分割において使用される溶媒をいずれも使用可能であり、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグリムなどのエーテル類、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトン、アセトニトリルなどの極性溶媒またはこれらの混合溶媒などを挙げることができる。

一般式(3)の化合物に対する光学活性化合物の使用量は、通常0.3~3倍モル程度、好ましくは0.5倍モル~等モル程度とするのがよい。該反

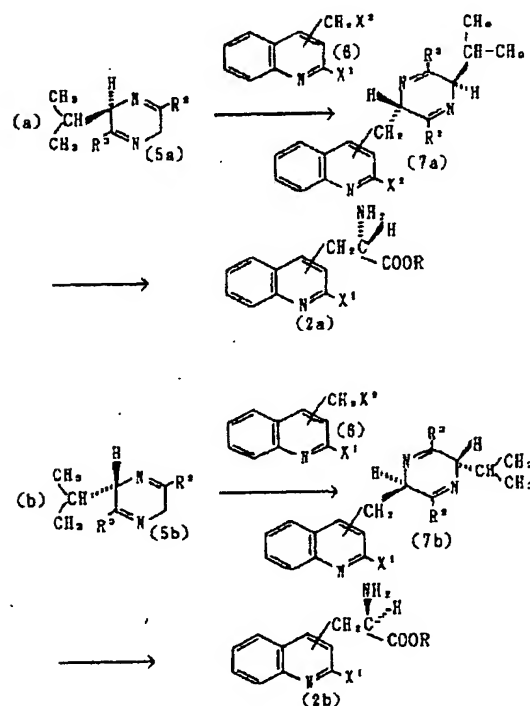
応は、通常0~100℃程度、好ましくは室温~50℃付近にて好適に進行する。

上記で形成された一般式(3)の化合物の塩を分別結晶する方法としては、従来公知の方法をいずれも適用でき、かくして光学活性な一般式(1)の塩を単離することができる。

光学活性な一般式(1)の塩は脱塩反応に供することもできる。該反応は塩基性化合物の存在下、適当な溶媒中で行なわれる。ここで使用される溶媒としては、前記塩形成反応で使用される溶媒をいずれも使用することができる。また塩基性化合物としては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基等を挙げることができる。かかる塩基性化合物は、通常大過剰量使用するのがよい。

本発明において、出発原料として用いられる化合物(2)は、各種の方法で製造でき、例えば下記反応式-1に示す方法により製造できる。

[反応式-1]



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ低級アルコキシ基を示し、X<sup>\*</sup>はハロゲン原子を示す。X<sup>1</sup>および

Rは前記と同じ]

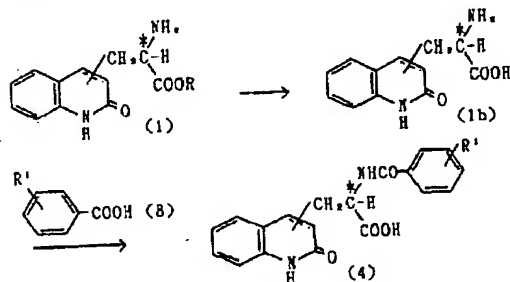
反応式-1における化合物(5a)または(5b)と化合物(6)との反応は、適当な不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下に、 $-80^{\circ}\text{C}$ ~室温、好ましくは $-80^{\circ}\text{C}$ ~ $0^{\circ}\text{C}$ 付近にて、1~10時間程度の条件で行なわれる。

用いられる不活性溶媒としては、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの極性溶媒が挙げられる。用いられる塩基性化合物としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド、ナトリウムメチレート、ナトリウムエチレート、カリウム-*n*-ブトキシドなどの金属アルコラート、*n*-ブチルリチウム、メチルリチウムなどの低級アルキルリチウム化合物、水酸化ナトリウム、

し、通常0.5~20時間程度で終了する。

本発明方法で得られた光学活性な一般式(1)の化合物は、下記反応式-2に示す方法により、優れた抗潰瘍剤および胃炎治療剤として有用な一般式(4)の化合物に誘導することができる。

[反応式-2]



[式中、R, R'およびカルボステリル骨格の3位と4位の結合は前記と同じ]

化合物(1)を化合物(1b)に導く反応は、前記化合物(2)を加水分解して、化合物(1a)に導く反応と同様の条件で行なうことができる。

化合物(1b)と化合物(8)の反応は通常のアミ

リチウムジイソプロピルアミドなどを挙げることもできる。化合物(6)の使用割合は、化合物(5a)または(5b)に対して、少なくとも等モル、好ましくは、等モル~1.5倍モル量使用するのがよい。

化合物(7a)または(7b)を化合物(2a)または(2b)に導く反応は、加水分解により行なわれる。この加水分解は、適当な溶媒中または無溶媒下で酸の存在下で行なわれる。溶媒としては、反応に影響を与えないものをいずれも使用でき、前記の化合物(2)を加水分解して化合物(1a)に導く反応で用いたものと同じ溶媒が使用され得る。酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸などの鉱酸、蟻酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、芳香族スルホン酸などの有機酸などを挙げることができる。酸の使用量は、特に制限されず広い範囲から適宜選択できるが、通常化合物(7a)または(7b)に対して1~10モル程度、好ましくは1~2モル程度とするのがよい。該反応は、通常 $0^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ~ $70^{\circ}\text{C}$ 程度にて好適に進行

し、通常0.5~20時間程度で終了する。この場合、該カルボン酸(1b)は活性化された化合物を用いてもよい。

アミド結合生成反応として通常のアミド結合生成反応の条件を適用することが出来る。例えば(イ)混合酸無水物法、すなわちカルボン酸(1b)にアルキルハロカルボン酸を反応させて混合酸無水物とし、これに化合物(8)を反応させる方法、(ロ)活性エステル法または活性アミド法、すなわちカルボン酸(1b)を例えば

-ニトロフェニルエステルのN-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルなどの活性エステル、またはベンズオキサゾリン-2-チオンとの活性アミドとし、これに化合物(8)を反応させる方法、(ハ)カルボジイミド法、すなわちカルボン酸(1b)に化合物(8)を例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾールなどの脱水剤の存在下に脱水結合させる方法、(ニ)カルボン酸ハライド法、すなわちカルボン酸(1b)をハライド体に誘導し、これに化合

物(8)を反応させる方法、(ホ)その他の方法としてカルボン酸(1b)を例えば無水酢酸などの脱水剤により、カルボン酸無水物とし、これに化合物(8)を反応させる方法、カルボン酸(1b)と例えば低級アルコールとのエステルに化合物(8)を高圧高温下に反応させる方法などを挙げることができる。またカルボン酸(1b)をトリフェニルホスフィンやジエチルクロロホスフエートなどのリン化合物で活性化し、これに化合物(8)を反応させる方法も採用される。

混合酸無水物法において使用されるアルキルハロカルボン酸としては、例えばクロルギ酸メチル、ブロムギ酸メチル、クロルギ酸エチル、ブロムギ酸エチル、クロルギ酸イソブチルなどが挙げられる。混合酸無水物は通常のシヨツテン-パウマン反応により得られ、これを通常単離することなく化合物(8)と反応させることにより化合物(4)が製造される。シヨツテン-パウマン反応は通常塩基性化合物の存在下に行なわれる。用いられる塩基性化合物としてはシヨツテン-パウマン反応に

どのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。該法におけるカルボン酸(1b)、アルキルハロカルボン酸および化合物(8)の使用割合は通常少くとも当量モル比で用いられるが、カルボン酸(1b)に対してアルキルハロカルボン酸および化合物(8)を1~2倍モル用いるのが好ましい。

上記(ロ)の活性エステル法または活性アミド法は、例えばベンゾキサゾリン-2-チオンアミドを用いる場合を例にとれば、反応に影響を与えない適当な溶媒、例えば上記混合酸無水物法に用いるものと同様の溶媒のほか1-メチル-2-ピロリドンなどを用い、0~150℃、好ましくは10~100℃にて、5~75時間反応させることにより行なわれる。この場合、化合物(8)とベ

慣用の化合物が用いられ、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-5(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)などの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基があげられる。該反応は-20~100℃程度、好ましくは0~50℃において行なわれ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~2時間である。得られた混合酸無水物と化合物(8)との反応は-20~150℃程度、好ましくは10~50℃にて5分~10時間程度、好ましくは5分~5時間程度行なわれる。混合酸無水物法は、特に溶媒を用いなくてもよいが、一般に溶媒中で行われる。用いられる溶媒は混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンな

ンズオキサゾリン-2-チオンアミドとの使用割合は、前者に対して後者を通常少くとも等モル、好ましくは等モル~2倍モルとする。

上記(ハ)のカルボン酸ハライド法は、カルボン酸(1b)にハロゲン化剤を反応させて、カルボン酸ハライドとし、このカルボン酸ハライドを単離精製し、または単離精製することなく、これに化合物(8)を反応させて行なわれる。

このカルボン酸ハライドと化合物(8)との反応は脱ハロゲン化水素剤の存在下に適当な溶媒中で行なわれる。脱ハロゲン化水素剤としては通常塩基性化合物が用いられ、上記シヨツテン-パウマン反応に用いられる塩基性化合物のほか、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸銀、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのアルカリ金属アルコラートなどが挙げられる。なお反応化合物の化合物(8)を過剰量用いて脱ハロゲン化水素剤として兼用させることもできる。溶媒としては前記シヨツテン-パウマン反応に用いられる溶媒のほか、

例えば水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブなどのアルコール類、ピリジン、アセトン、アセトニトリルなど、またはそれらの2種以上の混合溶媒が挙げられる。化合物(8)とカルボン酸ハライドとの使用割合は特に限定されず広範囲に選択されるが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル～2倍モル用いられる。反応温度は通常-30～180℃程度、好ましくは約0～150℃で、一般に5分～30時間で反応は完結する。

用いられるカルボン酸ハライドは、カルボン酸(1b)とハロゲン化剤とを無溶媒または溶媒中にて反応させて製造される。溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば使用でき、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエー

ことができ、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロルエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。該反応では化合物(8)自体が塩基性化合物として働くため、これを理論量より過剰に用いることによって反応は良好に進行するが、必要に応じて、他の塩基性化合物、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-5(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)などの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウ

テル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。ハロゲン化剤としては、カルボキシ基の水酸基をハロゲンに変える通常のハロゲン化剤を使用でき、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、五臭化リンなどが例示される。カルボン酸(1b)とハロゲン化剤との使用割合はとくに限定されず適宜選択されるが、無溶媒下で反応を行う場合には、通常前者に対して、後者を大過剰量、また溶媒中で反応を行う場合には、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは、2～4倍モル量を用いる。その反応温度および反応時間もとくに限定されないが、通常室温～100℃程度、好ましくは50～80℃にて、30分間～6時間程度で行なわれる。

またカルボン酸(1b)をトリフェニルホスフィンやジエチルクロロホスフェートなどのリン化合物で活性化し、これに化合物(8)を反応させる方法は、適当な溶媒中で行なわれる。溶媒としては反応に影響を与えないものならば何れも使用する

ムなどの無機塩基を用いることもできる。該反応は約0～150℃、好ましくは約0～100℃で、約1～30時間行なうことにより達成される。化合物(8)に対するリン化合物およびカルボン酸(1b)の使用割合は、それぞれ、通常少なくとも等モル量程度、好ましくは1～3倍モル量である。

上記各方法で製造される本発明の化合物およびそれを中間体とした最終化合物などは、通常の方法、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法などにより容易に反応系より単離精製され得る。

つぎに参考例および実施例を挙げて本発明方法をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。以下の参考例および実施例に記載の高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は、東洋ソーダ社製ポンプHLC803D、東洋社製検出器UV-8および島津製作所社製記録計C-R3Aを用い、下記の条件下に行った。

カラム: YMC-A3120DS

溶媒: 20%メタノール水溶液(酢酸銅: L =  
フェニルアラニン = 1:2)

波長: UV 295 nm.

流速: 1.5 ml/分

注入量: 10  $\mu$ l (0.1%メタノール溶液)

#### 参考例 1

(3R)-2,5-ジメトキシ-3-イソプロピル-3,6-ジヒドロピラジン 2.40g を無水テトラヒドロフラン 38 ml に溶かし、-78℃に冷却する。これに n-ブチルリチウム 8.54 ml を滴下し、10 分後、さらに 4-ブロモメチル-2-クロロキノリン 2.86g の無水テトラヒドロフラン溶液 30 ml を加え、同温度にて 7 時間攪拌する。反応終了後、テトラヒドロフランを留去し、得られた残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 塩化メチレン: 酢酸エチル = 100:1)にて精製して、無色油状の (3S,6R)-2-クロロ-4-[(2,5-ジメトキシ-6-イソプロピル

-3,6-ジヒドロピラジン-3-イル)メチル]キノリン(2.27g)を得る。

$[\alpha]_D^{25} = +24.6^\circ$  (C = 0.2, メタノール)

#### 参考例 2

(3S,6R)-2-クロロ-4-[(2,5-ジメトキシ-6-イソプロピル-3,6-ジヒドロピラジン-3-イル)メチル]キノリン 1.99g に 0.25N 塩酸水溶液 43.8 ml を加え、室温にて 18 時間攪拌する。反応終了後、低温にて水を留去し、得られた残渣に 25%アンモニア水溶液を加えて pH 9 としたのち、ジエチルエーテルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 塩化メチレン: メタノール = 100:1)にて精製後、ジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶して、白色プリズム状の S-(+)-メチル 2-アミノ-3-(2-クロロキノリン-4-イル)プロピオネート(2.97g)を得る。

mp 52-54℃,

$[\alpha]_D^{25} = +31.3^\circ$  (C = 0.2, メタノール)

#### 参考例 3

S-(+)-2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩 14.8mg の水溶液 2.5 ml を 0℃に冷却後、炭酸カリウム 22.8mg の水溶液 2.5 ml を加え、さらに、p-クロロベンゾイルクロリド 10.6mg のアセトン溶液 2.5 ml を加え、同温度にて 2 時間攪拌する。反応終了後、低温にて水を加え、1N 塩酸により pH 4 とし、生じた結晶を濾取し、エタノール、水の順で洗浄後、ジメチルホルムアミド-水より再結晶して、白色粒状品の S-(+)-2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸(112.5mg)を得る。

mp 304-306℃(分解),  $[\alpha]_D^{25} = -108.0^\circ$  (C = 1.0, ジメチルホルムアミド)

HPLC: 99.5% ee 以上

#### 参考例 4

参考例 1 と同様にして、適当な出発原料を用いて以下の化合物を得る。

(3R,6S)-2-クロロ-4-[(2,5-ジメ

トキシ-6-イソプロピル-3,6-ジヒドロピラジン-3-イル)メチル]キノリン、無色油状、  
 $[\alpha]_D^{25} = -31.2^\circ$  (C = 1.0, メタノール)

#### 参考例 5

参考例 2 と同様にして、適当な出発原料を用いて以下の化合物を得る。

R-(+)-メチル 2-アミノ-3-(2-クロロキノリン-4-イル)プロピオネート

mp 57-59℃、淡黄色針状晶(ジエチルエーテルより再結晶),  $[\alpha]_D^{25} = -31.3^\circ$  (C = 0.2, メタノール)

#### 参考例 6

参考例 3 と同様にして、適当な出発原料を用いて以下の化合物を得る。

R-(+)-2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸、  
mp 300-302℃(分解)、白色粒状品、

$[\alpha]_D^{25} = +106.2^\circ$  (C = 1.0, ジメチルホルムアミド)

HPLC: 99.5% ee 以上



## 実施例 1

S-(+)-メチル 2-アミノ-3-(2-クロキノリン-4-イル)プロピオネート 300 mg に 6 N 塩酸水溶液 12 ml を加え、6 時間加熱還流する。反応終了後、水を留去し、得られた残渣にエタノール 10 ml を加えて加熱したのち、さらにプロピレンオキシド 4 ml を加えて 15 分間加熱還流する。生じた白色結晶を濾取し、エタノールで洗浄後、これに 1 N 塩酸水溶液を加えて溶解させ、ついで水を留去する。得られた残渣を含水エタノール-ジエチルエーテルより再結晶して、無色針状晶の S-(+)-2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩 (168 mg) を得る。

mp 273-273.5℃

$[\alpha]_D^{25} = +21.5^\circ$  (C=0.1, ジメチルスルホキシド)

HPLC: 98.4% ee

## 実施例 2

メチル 2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオネート 0.49 g をエタノールに懸濁する。これに室温にて攪拌しながら D-(+)-マンデル酸 0.3 g を添加する。室温で 1 時間攪拌後、析出晶を濾取し、エタノール 20 ml より再結晶する。

一番晶を濾取し、再び同量のエタノールから再結晶後、乾燥して無色針状晶の R-(+)-メチル 2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオネートマンデル酸塩 (0.2 g) を得る。

mp 180-181℃,

$[\alpha]_D^{25} = -118^\circ$  (C=0.2, ジメチルホルムアミド)

上記一番晶を濾取した母液を室温で放置すると再び結晶が析出する。この結晶を濾取、乾燥して、無色針状晶の S-(+)-メチル 2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオネートマンデル酸塩 (0.2 g) を得る。

mp 158-159℃

$[\alpha]_D^{25} = -88.4^\circ$  (C=0.2, ジメチルホルムアミド)

## 実施例 3

R-(+)-メチル 2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオネートマンデル酸塩 0.3 g に 6 N-塩酸塩 3 ml を加えて 5 時間加熱還流を行う。減圧濃縮し、残渣にアセトン 10 ml を加えて攪拌する。析出した結晶をエタノール-水-ジエチルエーテルより再結晶して、R-(+)-2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩 (0.1 g) を得る。

mp 270-271℃(分解)

HPLC: 99.5% ee

## 実施例 4

実施例 1 と同様にして、適当な出発原料を用いて以下の化合物を得る。

R-(+)-2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩、mp 270-271℃(分解)、無色針状晶、(エタノール-水-ジエチルエーテルより再結晶)、 $[\alpha]_D^{25} = -20.2^\circ$  [C=0.1, ジメチルスルホキシド]、HPLC: 98.2% ee

## 実施例 5

実施例 3 と同様にして、適当な出発原料を用いて以下の化合物を得る。

S-(+)-2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩、mp 273-273.5℃(分解)、無色針状晶、HPLC: 98.4% ee

特許出願人 大塚製薬株式会社

代理人 弁理士 青山 葆 他 1 名